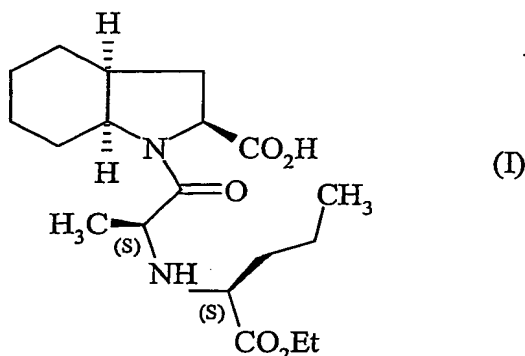


PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDROPIL ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES

La présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



5 et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide
10 angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le
15 brevet européen EP 0 049 658.

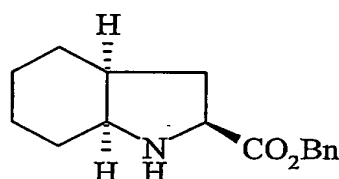
Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement, et surtout avec une excellente pureté.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(*S*)-1-carboxybutyl]-(*S*)-alanine en présence de dicyclohexylcarbodiimide, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

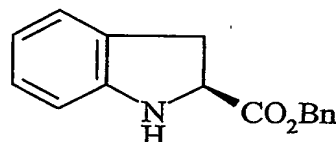
Ce procédé présente des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du perindopril qui utilise d'autres agents de couplage.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril caractérisé en ce que l'on met en réaction l'ester benzylique de formule (IIa) ou (IIb) :



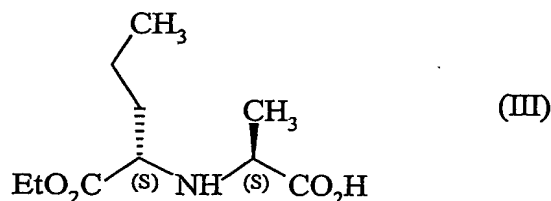
(IIa)



(IIb)

ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIa) ou (IIb) avec un acide minéral ou organique,

avec le composé de formule (III) :



(III)

- 15 en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
 - (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,
 - (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
 - 20 (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphtalimide, dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
- 5 dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide, dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine, dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphtalimide,
- O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
- 10 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate, O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
- 15 chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate, chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate, N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine, O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylénamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
- 20 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
- 25 tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine, O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate /collidine, O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
- 30 benzotriazole, O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,

5 O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
anhydride propanephosphonique,

imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,

10 et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

en présence éventuelle d'une base,

pour conduire après hydrogénation catalytique en présence de palladium au perindopril de
formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement
acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

15 Lorsqu'on part du composé de formule (IIa), l'hydrogénation catalytique est
préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

Lorsqu'on part du composé de formule (IIb), l'hydrogénation catalytique est
préférentiellement effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention.

20 **Exemple 1 :** (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(Ethoxycarbonyl)-butylamino]-
propionyl]-octahydro-1*H*-indole-2-carboxylate de benzyle :

Dans un réacteur sous agitation sont introduits 200 g du paratoluènesulfonate de l'ester
benzylique de l'acide (2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-octahydroindole 2-carboxylique, 65 ml de
triéthylamine, 1 l d'acétate d'éthyle puis, après 10 mn d'agitation à température ambiante,

25 100 g de N-[(*S*)-carbéthoxy-1-butyl]-(*S*)-alanine, et 175 g de O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-

bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate. Le mélange hétérogène est ensuite porté à 30°C pendant 3h sous bonne agitation, puis il est refroidi à 0°C et filtré.

Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Exemple 2 : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

Le résidu obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 200 ml de méthylcyclohexane et transféré dans un hydrogénateur, puis 26 g de charbon palladié à 5% en suspension dans 80 ml de méthylcyclohexane sont ajoutés, suivis de 640 ml d'eau.

Le mélange est ensuite hydrogéné sous une pression de 0,5 bar, à une température comprise entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

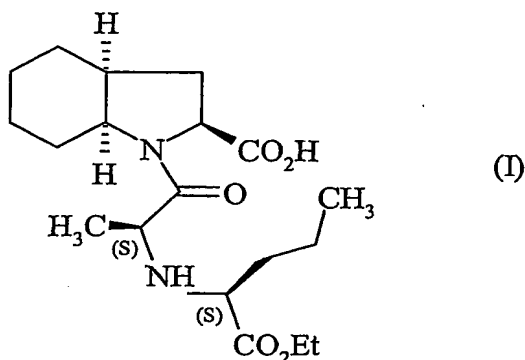
Après filtration du catalyseur, la phase aqueuse du filtrat est lavée par du méthylcyclohexane, puis lyophilisée pour conduire au produit attendu avec un rendement de 94%.

Exemple 3 : *Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique :*

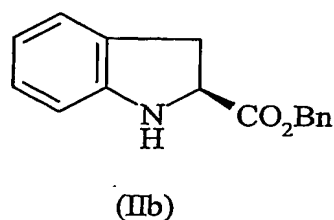
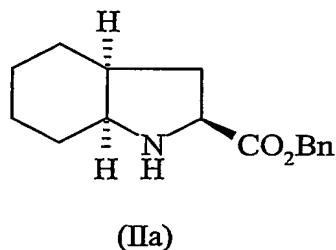
Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétate d'éthyle, puis 44 g de tert-butylamine et 400 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

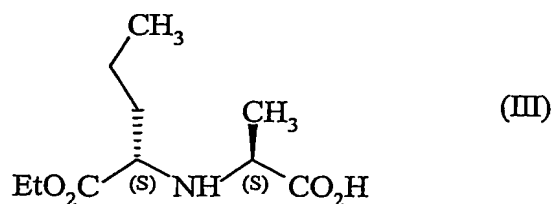
REVENDECATIONS**1. Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I)**

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction
 5 l'ester benzylique de formule (IIa) ou (IIb) :



ou le sel d'addition de l'ester de formule (IIa) ou (IIb) avec un acide minéral ou organique,

avec le composé de formule (III) :



- 10 en présence d'un agent de couplage choisi parmi les réactifs et couples de réactifs suivants :
- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate,
 - (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / 1-hydroxybenzotriazole,
 - (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate/1-hydroxy-7-azabenzotriazole,

- (1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxysuccinimide,
(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-
oxo-1,2,3-benzotriazine,
(1,3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide chlorhydrate / N-hydroxyphtalimide,
5 dicyclohexylcarbodiimide / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole,
dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxysuccinimide,
dicyclohexylcarbodiimide /3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine,
dicyclohexylcarbodiimide / N-hydroxyphtalimide,
O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
10 O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate,
O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
15 O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-uronium hexafluorophosphate,
chloro-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate,
chloro-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
chloro-1,1,3,3-bis(pentaméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate,
N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine,
20 O-[(éthoxycarbonyl)-cyanométhylènamino]-1,1,3,3- tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /1-hydroxybenzotriazole,
25 O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /N-méthylmorpholine,
O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
tétrafluoroborate /collidine,
O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,
30 O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate,

O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)-uronium
hexafluorophosphate/1-hydroxy-benzotriazole,

5 O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate,

O-(N-succinimidyl)-1,1,3,3-bis(tétraméthylène)uronium tétrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole,

O-(5-norbornène-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate,

10 anhydride propanephosphonique,

imide de l'acide N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboxylique,

et N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-pyridine,

en présence éventuelle de base,

pour conduire après hydrogénation catalytique en présence de palladium au perindopril de
15 formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement
acceptable.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 du perindopril sous sa forme de sel de
tert-butylamine.

20 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule
(IIa).

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on part du composé de formule
(IIb).

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est
effectuée sous une pression d'hydrogène inférieure à 10 bars.

25 6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est
effectuée sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 35 bars.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/003166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/58868 A (ADIR ;LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 August 2001 (2001-08-16) example 1	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 26, 2000, - 4437 page 4445, XP004202135 the whole document	1-6

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2005

Date of mailing of the international search report

13/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/003166

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LI, PENG ET AL: "BOMI - a novel peptide coupling reagent" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 18, 1999, pages 3605-3608, XP004162348 page 3607; table 2	1-6
Y	LI P ET AL: "THE DEVELOPMENT OF HIGHLY EFFICIENT ONIUM-TYPE PEPTIDE COUPLING REAGENTS BASED UPON RATIONAL MOLECULAR DESIGN" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 58, no. 2, 1 August 2001 (2001-08-01), pages 129-139, XP001039108 ISSN: 1397-002X the whole document	1-6
Y	COSTE, JACQUES ET AL: "Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for N-methylate amino acids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, no. 17, 1991, pages 1967-1970, XP001180312 the whole document	1-6
Y	CHEN, SHAOQING ET AL: "A new coupling reagent for peptide synthesis. Benzotriazolyloxybis(pyrrolidino)carbonium hexafluorophosphate (BBC)" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 5, 1992, pages 647-650, XP001180313 the whole document	1-6
Y	CARPINO, LOUIS A. ET AL: "Effect of Tertiary Bases on O-Benzotriazolyluronium Salt-Induced Peptide Segment Coupling" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1994), 59(4), 695-8, vol. 59, no. 4, 1994, pages 695-698, XP002273951 the whole document	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/003166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158868	A	16-08-2001	FR 2807431 A1 12-10-2001
			AU 4847001 A 20-08-2001
			BG 107249 A 31-07-2003
			BR 0109836 A 24-06-2003
			CA 2405486 A1 16-08-2001
			CN 1420867 A 28-05-2003
			CZ 20023291 A3 12-02-2003
			EA 5079 B1 28-10-2004
			EE 200200575 A 15-04-2004
			EP 1268424 A1 02-01-2003
			WO 0158868 A1 16-08-2001
			HR 20020876 A2 29-02-2004
			HU 0101336 A2 28-02-2002
			JP 2003531825 T 28-10-2003
			NO 20024808 A 04-10-2002
			NZ 521454 A 26-03-2004
			PL 346555 A1 10-09-2001
			SK 14182002 A3 04-02-2003
			US 2003069431 A1 10-04-2003
			ZA 200207419 A 16-09-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/003166

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07K5/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 01/58868 A (ADIR ; LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 août 2001 (2001-08-16) exemple 1	1-6
Y	LI, PENG ET AL: "New and highly efficient immonium-type peptide coupling reagents: synthesis, mechanism, and application" TETRAHEDRON, vol. 56, no. 26, 2000, - 4437 page 4445, XP004202135 le document en entier	1-6



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 mai 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/05/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	LI, PENG ET AL: "BOMI - a novel peptide coupling reagent" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 40, no. 18, 1999, pages 3605-3608, XP004162348 page 3607; tableau 2	1-6
Y	LI P ET AL: "THE DEVELOPMENT OF HIGHLY EFFICIENT ONIUM-TYPE PEPTIDE COUPLING REAGENTS BASED UPON RATIONAL MOLECULAR DESIGN" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 58, no. 2, 1 août 2001 (2001-08-01), pages 129-139, XP001039108 ISSN: 1397-002X le document en entier	1-6
Y	COSTE, JACQUES ET AL: "Oxybenzotriazole free peptide coupling reagents for N-methylate amino acids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 32, no. 17, 1991, pages 1967-1970, XP001180312 le document en entier	1-6
Y	CHEN, SHAOQING ET AL: "A new coupling reagent for peptide synthesis. Benzotriazolylloxybis(pyrrolidino)carbonium hexafluorophosphate (BBC)" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 5, 1992, pages 647-650, XP001180313 le document en entier	1-6
Y	CARPINO, LOUIS A. ET AL: "Effect of Tertiary Bases on O-Benzotriazolyluronium Salt-Induced Peptide Segment Coupling" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1994), 59(4), 695-8, vol. 59, no. 4, 1994, pages 695-698, XP002273951 le document en entier	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/003166

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0158868	A	16-08-2001	FR 2807431 A1	12-10-2001
			AU 4847001 A	20-08-2001
			BG 107249 A	31-07-2003
			BR 0109836 A	24-06-2003
			CA 2405486 A1	16-08-2001
			CN 1420867 A	28-05-2003
			CZ 20023291 A3	12-02-2003
			EA 5079 B1	28-10-2004
			EE 200200575 A	15-04-2004
			EP 1268424 A1	02-01-2003
			WO 0158868 A1	16-08-2001
			HR 20020876 A2	29-02-2004
			HU 0101336 A2	28-02-2002
			JP 2003531825 T	28-10-2003
			NO 20024808 A	04-10-2002
			NZ 521454 A	26-03-2004
			PL 346555 A1	10-09-2001
			SK 14182002 A3	04-02-2003
			US 2003069431 A1	10-04-2003
			ZA 200207419 A	16-09-2003